

Furosemide의 닭의 腎臟에 對한 作用

高 錫 · 太*

朝鮮大學校 藥學大學 藥物學教室

Renal Action of Furosemide in the Chicken

Suk Tai Ko

(Received September 9, 1971)

The renal action of furosemide was investigated in the chicken, a species which has poorly developed loops of Henle and only rudimentary counter-current system in the kidney.

Furosemide was infused into a hindleg vein, which is known to lead to the peritubular capillaries, forming renal portal system.

A dose of 0.03 mg/kg/20 min. furosemide elicited a profound diuresis with saluresis, limited only to the infused side.

This action rests on the inhibition of sodium reabsorption in the tubules, as the GFR remained unchanged or even decreased.

It is thus inferred that the action of furosemide on Henle's loop contributes to the overall diuretic action only a negligible degree.

緒 論

Furosemide [4-chloro-N-(2-furyl methyl)-5-sulfonyl-anthranic acid]는 sulfonamide系의利尿劑¹⁾로써 紹介된 後 여러 研究者에 依하여 그 作用이 確認되었다²⁻⁵⁾. 그러나 그 作用 部位에 關하여서는 여러가지 意見이 있으며 一致되지 않고 있다.

即 Hutcheon²⁾등은 사람이나 Rat에 있어서 特히 사람에게 있어서의 利尿作用은 細尿管 特히 遠位細尿管에서 Na⁺의 再吸收抑制에 依한다고³⁾ 하였으며 Suki⁴⁾등은 개에 있어서 furosemide가 ethacrynic acid와 類似하게 Henle's loop에 作用한다고 하였다. 그러나 Vogel⁵⁾등은 Henle's loop가 實質의으로 存在치 않는 개구리⁶⁾에 있어서도 利尿作用은 나타난다고 報告하여 Henle's loop에 對한 作用을 否認하고 있다.

그러나 鳥類에 있어서는 Furosemide의 作用이 알려진바 없다. 따라서 著者は 系統發生的의으로 下位이며 腎臟의 構造 및 機能이 特異하고⁶⁻⁹⁾, 더욱이 未發達한 Henle's loop을 가진

* Department of Pharmacology, College of Pharmacy, Cho Sun University, Kwang Ju, Korea

닭에 있어서의 作用을 確認하고 그의 作用點에 關한 知見을 얻고져 本實驗을 하였다.

實驗 方法

實驗에 使用한 닭은 體重 1.5~2.0 kg의 白色 Leghorn 成鷄를 雌雄區別없이 使用하였다. 닭은 實驗前日 絶食시키고 물은 充分히 供給한 後 麻醉하지 않고 結縛固定하여 두고 cloaca (排泄總腔)을 開放하여 두개의 尿道口를 露出시킨後 直徑 0.8 cm의 유리 funnel을 結着시켜 集尿하였고 翼靜脈으로 깊히 插入固定하여 둔 polyethylene-catheter로부터 clearance의 中央期에 採血하였으며 注液은 頸靜脈에 施行하였다. 注入液은 3% glucose+0.2% NaCl 용액을 多量 注入한 水利尿狀態에서 實驗을 行하였다.

한 쪽의 腎臟門脈에 直接 藥物을 投與한 實驗에서는 Sperber의 方法¹⁰⁾에 準하였다.

鳥類는 後肢에서 올라오는 靜脈이 細尿管 周圍에서 다시 毛細管으로 나뉘져 門脈系를 이루고 있다¹¹⁾. 따라서 양 쪽 後肢靜脈에 各各 polyethylene管을 넣어 0.9% saline을 少量式 繼續 注入하다가 한 쪽의 注液을 藥液과 交換하였다.

Furosemide는 弱Alkali로 溶解한 後 弱酸으로 中和한 다음 0.9% saline으로 稀釋하여 使用하였다.

化學的分析은 creatinine은 Phillips의 方法¹²⁾ PAH는 Smith등의 方法¹³⁾에 依하였고 Na⁺, K⁺는 flame photometry로써 行하였으며 實驗結果의 統計學的 處理는 Mainland¹⁴⁾에 依하였다.

本研究에 使用한 furosemide는 Merk Sharp and Dohme 會社의 것을 使用하였다.

實驗 成績

Table I. 은 furosemide을 한 쪽 腎臟에 0.03 mg/kg/20 min. 로 投與한 7例의 實驗中 代表的인 것이다. 이때 二期의 對照期를 모은 다음 一側의 腎臟에 furosemide을 投與하였다.

Table I. A representative experiment showing the effect of furosemide (0.03 mg/kg/20 min.) infused into a hindleg vein on renal function of the chicken during water diuresis.

Expt. No. 14. Female chicken, fasted overnight.						
9.00; Infusion of a solution containing glucose 30 g, NaCl, 2g creatinine 2.4 g in a liter into the jugular vein with 7 ml/10 min.						
9.20; Both hindleg veins were cannulated and one hindleg vein was infused a solution containing NaCl 9 g and PAH 0.3 g in a liter, other 0.9% NaCl with 7ml/hr.						
12.00; Collection of urine began.						
Time (min.)	V (ml/20min.)		Ccr (ml/min.)		U _{Na} V (μEq/min.)	
	E	C	E	C	E	C
0-20	6.0	5.5	4.50	4.06	17.10	16.00
20-40	6.8	6.4	4.55	4.10	17.00	16.50
Furosemide (0.03 mg/20 min.)						

40-60	11.4	7.0	4.20	3.90	45.00	20.00
60-80	15.0	8.0	4.15	4.00	56.00	25.00

V=urine flow, Ccr=clearance of creatinine $U_{Na}V$ is amount of sodium excreted in urine, E=experimental side, C=control side.

여기에 있어서 furosemide의 作用은 注入開始直後부터 注入한 側에 局限된 作用이 나타나기 始作하며 尿量은 6.0~6.8 ml/20 min. 에서 11.4~15.0 ml/20 min. 로 106%의 增加를 나타내며 尿中 Na^+ 排泄量은 17.10~17.00 $\mu Eq/min.$ 에서 45.00~56.00 $\mu Eq/min.$ 로 195%의 增加를 나타내었고 Ccr는 오히려 減少의 경향을 보이고 있다.

이에 反하여 反對側 腎臟에서는 別影響이 없음을 볼 수 있었다.

이 實驗에서 PAH는 注入側에 顯著히 排泄되어 ATEF(apparent tubular excretion fraction = $\frac{\text{注入腎의 排泄量}-\text{反對側의 排泄量}}{\text{注入된 PAH量}} \times 100$)가 45~65%로써 實驗操作이 確實함을 確認할 수 있었다.

Table II. The effects of furosemide (0.03 mg/kg/min.) infused into a renal portal circulation on renal function of the chicken during water diuresis.

	V (ml/20min.)		Ccr (ml/min.)		$U_{Na}V$ ($\mu Eq/min.$)	
	E	C	E	C	E	C
before	4.60	8.50	4.83	1.27	9.80	25.50
after	12.27	7.80	5.35	1.67	46.80	19.59
	+7.97	-0.70	+0.57	+0.40	+37.00	-6.10
before	4.65	13.33	1.38	3.28	48.50	39.30
after	6.08	9.20	1.46	3.20	78.50	41.30
	+1.47	-4.13	+0.08	-0.08	+30.00	+2.00
before	9.50	7.60	6.36	5.90	22.70	17.70
after	15.20	5.50	5.59	4.25	63.95	20.20
	+5.70	-2.10	-0.77	-1.65	+41.25	+2.50
before	6.40	5.95	4.53	4.08	14.40	13.85
after	13.20	8.00	3.98	3.44	50.50	28.85
	+6.80	+2.05	-0.55	-0.64	+36.10	+15.00
before	6.90	5.40	2.15	2.06	24.65	21.90
after	12.35	8.10	1.70	1.78	57.70	41.60
	+5.45	+2.70	-0.45	-0.28	+33.05	+19.70
before	2.80	14.10	5.08	4.85	7.70	26.20
after	11.10	9.15	4.40	3.87	50.70	22.25
	+8.30	-4.95	-0.98	-0.98	+43.00	-3.95
before	10.90	10.70	2.75	3.06	17.35	17.15
after	12.45	9.05	3.59	3.64	42.30	16.50
	+1.55	-1.65	+0.84	+0.58	+25.05	-0.95
Mean	+5.314	-1.25	-0.144	-0.38	+35.06	+4.03
S.E.	± 1.06	± 1.09	± 0.246	± 0.296	± 3.06	± 3.67
P	<0.01	>0.1(ns)	>0.1(ns)	>0.1(ns)	<0.01	>0.1(ns)

Mean values from two or more successive clearance periods before and after administration of furosemide and their differences are shown. Abbreviations as in table I.

Table II. 는 furosemide (0.03 mg/kg/20 min)을 한 쪽 腎臟에 投與한 7例를 綜合하여 본 것이다. 尿量(Vol)과 尿中 Na^+ 排泄量($U_{Na}V$)은 注入側에 限하여 有意性인 增加를 보이나 反對側 腎臟엔 有意性인 變化를 볼 수 없으며 Ccr는 兩側 모두 變化가 없음을 나타냈다. 따라서 furosemide의 利尿作用은 tubule에서의 Na^+ 의 再吸收抑制에 基因되며 糸毬體 濾過率과는 無

關함을 볼 수 있었다.

량을 올려 0.3 mg/kg/min. 로 投與하면 注入側만 아니라 反對側에도 顯著히 作用하였으며 投與량을 줄이면 注入側에 限하여 輕微한 作用이 나타남을 알 수 있었다.

考 察

本研究의 結果는 furosemide가 닭에 있어서도 強力한 利尿作用을 나타냄을 보여 주고 있다. 이때 여기에 使用한 0.03 mg/kg/min.의 少量으로는 注入側에만 局限된 利尿가 나타남을 볼 수 있었다.

따라서 그 利尿作用은 腎内の 機轉에 依함을 알 수 있으며 여러 研究者의 觀察²⁻⁵⁾을 確認할 수 있다. 이때 尿量의 增加에 正比例해서 Na^+ 배설량이 增加하였으나 糸絛體濾過率은 增加하지 않았으므로 그 利尿作用은 糸絛體濾過率의 增加나 血流力學的인 것이 아니고 細尿管에 對한 作用임을 알 수 있다. 그러면 이와같은 利尿效果 特히 Na^+ 배설의 增加와 利尿作用은 nephron內的 어느 部位에서 일어나는 것인가의 그可能性을 哺乳動物에 對한 腎臟生理學의 知識에 基礎를 두고 生覺해 보면 i) 近位細尿管에 있어서 Na^+ 輸送이 억제되고 Henle's loop와 Counter-current multiplier system 그리고 遠位細尿管에는 아무 作用이 없는 境遇, ii) Henle's loop의 上行脚에 있어서는 水分을 同伴치 않고 Na^+ 만 再吸收되는데 近位部에는 作用이 없이 이 pump의 抑制 即 濃縮能力의 減少와 Na^+ 排泄量의 增加를 招來하는 境遇, iii) 遠位細尿管에서의 Na^+ 의 輸送이 抑制되는 경우를 生覺할 수 있다.

그러나 動物의 種에 따라 體內水分 및 鹽分의 調節機能이 크게 差異가 있으며¹⁵⁾ 特히 腎臟對向流增幅系(renal counter-current multiplier mechanism)가 痕跡만이 있고 Henle's loop가 發達되어 있지 않으며 plasma보다 若干 高張性의 尿만을 形成할 수 있는 腎臟을 가진⁶⁻⁹⁾ 닭에 있어서 furosemide의 腎臟에 對한 作用이 개에 있어서의 作用⁴⁾과 비슷한 效果를 나타내는 것으로 본다면 Henle's loop만이 furosemide의 作用點이라고 보기엔 어려울것 같다. Gotts chalk¹⁶⁾등의 最近報告에 依하면 Rat에 있어서 濾過된 solute (電解質)의 25~50%가 기다란 Henle's loop에서 再吸收된다고 主張했는가 하면 Schmidt-Nielsen¹⁷⁾등은 같은 種의 Rat에서 近位細尿管에서 Henle's loop에 流入된 Na^+ 의 20~25%가 Henle's loop의 上行脚에서 再吸收된다고 보고하였다. 그러나 닭의 發達치 못한 Henle's loop의 上行脚에서의 Na^+ 의 再吸收량은 極히 적을 것으로 推測된다.

따라서 닭에서 furosemide로 因하여 나타나는 많은 量의 尿中 Na^+ 배설은 Henle's loop의 上行脚에 存在하는 Na^+ pump의 抑制에만 基因된다고 斷定할 수는 없는 것으로 生覺된다. 다음에 遠位細尿管에 있어서의 Na^+ 의 再吸收抑制에 關與할 可能性도 極히 稀박하다. 그理由로는 水利尿時에는 ADH의 分泌가 抑制되어 血中濃度가 낮거나 없기 때문에 Henle's loop의 上行脚에서 생긴 低張의 細尿管尿가 그대로 排泄되는데 萬若 遠位細尿管에서 Na^+ 의 再吸收가 抑制된다면 尿中の Na^+ 배설량($U_{\text{Na}}V$)는 增加 하겠으나 尿量에는 變動이 없을 것이다.

따라서 遠位細尿管에서의 作用이 아닌 듯하다. 그러므로 furosemide의 作用은 Henle's loop나 遠位細尿管이 아니고 近位細尿管에서의 Na^+ 再吸收抑制에 依한 것이라고 推測된다. 近位細尿管에서는 尿의 濃縮과 회석이 일어나지 않고 Na^+ 와 水分이 等張의으로 吸收되기 때문에 Na^+ 再吸收의 抑制은 Na^+ 배설의 增加와 아울러 尿量의 增加를 가져올 것이며 本實驗의 結果와 一致한다.

本實驗의 結果 furosemide는 닭腎臟의 主로 近位細尿管에서의 Na^+ 再吸收의 抑制를 일으키며 Henle's loop에 對한 作用은 furosemide 利尿作用에 있어서 重要한 役割을 하지 않음을 알 수 있었다.

結 論

腎臟의 對向流增幅系가 痕跡만이 있고 Henle's loop가 極히 짧은 닭에서 furosemide를 一側腎臟門脈에 0.03 mg/kg/20min. 로 投與하여 腎臟機能에 對한 影響을 觀察하였던바

投與한 側에 局限된 利尿作用을 나타내며 이때 尿中 Na^+ 排泄量과 尿量의 增加를 나타냈다. 따라서 furosemide는 닭의 腎臟에 對한 利尿作用은 tubule에서 Na^+ 再吸收抑制에 基因한다.

Furosemide의 利尿作用에 있어서 Henle's loop에 對한 作用은 큰 役割을 하지 못함을 알 수 있었다.

文 獻

- 1) Timmerman, R.J., Springhan, F.R. and Thomas, R.K.: *Curr. Therap. Res.* **6**, 88 (1964)
- 2) Hutcheon, D.E., Mehta, D. and Leonard G.B.: *Fed. Proc.* **23**, 439 (1964)
- 3) Buchborn, E. and Anastusakis, S.: *Klin. Wochensch.* **42**, 1127 (1964)
- 4) Suki, W., Rector, F.C., Jr, and Seldin, D.W.: *J. Clin. Invest.* **44**, 1458 (1965)
- 5) Vogel, G., Stocket, I. and Tervoorn, U.: *Arch. Pharmakol. Exp. Pathol.* **255**, 245 (1966)
- 6) Marshall, E.K., Jr.: *Physiol. Rev.* **14**, 133 (1934)
- 7) Korr, I.M.: *J. Cell. Comp. Physiol.* **13**, 175 (1939)
- 8) Sperber, I.: *Excretion, in Biology and comparative physiol. of birds.* ed. by A. J. Marshall, Vol, 1, P469, Academic Press, New York. (1960)
- 9) Dantzer, W.H.: *Amer. J. Physiol.* **210**, 640 (1966)
- 10) Seprber, I.: *Nature*, **158**, 131 (1946)
- 11) Smith, H.W.: *The kidney. Oxford Med. Publ.* (New York), P18, (1951)
- 12) Phillips, R.A.: *Quantitative clinical Chemistry, by Peters and Van Slyke, Williams & Wilkins, Baltimore, Vol. 2methods* (1943)
- 13) Smith, H.W., Finkelstein, N., Aliminosa, L., Crawford, B. and Graber, M.: *J. Clin. Invest.* **24**, 288 (1945)
- 14) Mainland, D.,: *Elementary medical staistics*, 2nd Ed. Saunders Co. (Philadelphia) (1963)
- 15) Smith, H.W.: *The kidney, Oxford Univ. Press, New York*, P. 520 (1951)
- 16) Gottschalk, C.W. and Lassiter, W.E.: *In proceding of the Third Internatinal Congress on Nephrology* (in press) *In. J. Pharmacol. Exp. Therap.* **158**, 471 (1967)
- 17) Schmidt-Nielsen, B.: *Amer. Heart J.* **62**, 579 (1961)